

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

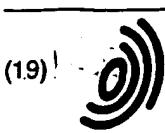
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



(1.9) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) EP 0 752 246 A2

CJ

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
08.01.1997 Patentblatt 1997/02

(51) Int. Cl.⁶: A61K 31/40

(21) Anmeldenummer: 96109915.7

(22) Anmeldetag: 20.06.1996

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE

(30) Priorität: 28.06.1995 DE 19523502

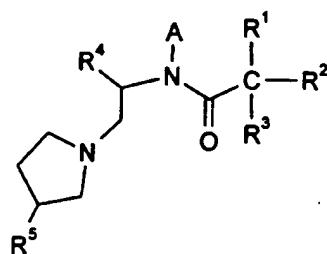
(71) Anmelder: MERCK PATENT GmbH
64293 Darmstadt (DE)

(72) Erfinder:

- Barber, Andrew, Dr.
64331 Weiterstadt (DE)
- Seyfried, Christoph, Dr.
64342 Seeheim (DE)
- Bartoszyk, Gerd
64331 Weiterstadt (DE)
- Gottschlich, Rudolf, Dr.
64354 Reinheim (DE)

(54) Kappa-Oplate für entzündliche Darmerkrankungen

(57) Die Erfindungen betrifft pharmazeutische Zubereitungen, die zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen geeignet sind und mindestens eine Verbindung der Formel I



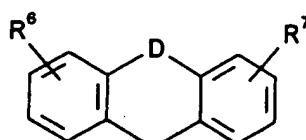
(I)

worin

R¹ Ar, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen oder Cycloalkylalkyl mit 4-8 C-Atomen

R² Ar,

R¹ und R² zusammen auch



R³

H, OH, OA oder A,

R⁴ A oder Phenyl, welches gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Hal, OH, OA, CF₃, NO₂, NH₂, NHA, NHCOA, NHSO₂A oder NA₂ substituiert sein kann,

R⁵ OH, CH₂OH,

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander H, Hal, OH, OA, CF₃, NH₂, NHA, NA₂, NHCOA, NHCONH₂, NO₂ oder Methylendioxy,

A Alkyl mit 1-7 C-Atomen;

Ar einen mono- oder bicyclischen aromatischen Rest, der gegebenenfalls ein N-, O- oder S-Atom enthalten kann und ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal, OH, OA, CF₃, NH₂, NHA, NA₂, NHCOA, und/oder NHCONH₂ substituiert sein kann,

D CH₂, O, S, NH, NA, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH₂NH-, -CH₂-NA- oder eine Bindung

und

Hal F, Cl, Br, oder J

bedeuten,

und/ oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder eines ihrer glykosилиerten Derivate sowie mindestens einen physiologisch unbedenklichen Träger oder Hilfsstoff enthalten

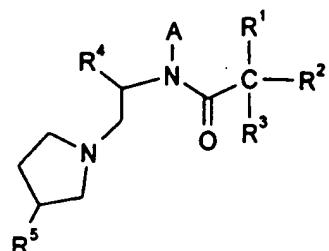
Beschreibung

Die Erfindungen betrifft pharmazeutische Zubereitungen, die zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen geeignet sind und mindestens eine Verbindung der Formel I

5

10

15



(I)

worin

20

R¹

Ar, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen oder Cycloalkylalkyl mit 4-8 C-Atomen,

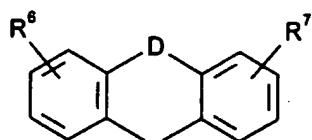
R²

Ar,

25 R¹ und R²

zusammen auch

30



35

R³

H, OH, OA oder A,

R⁴40 A oder Phenyl, welches gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Hal, OH, OA, CF₃, NO₂, NH₂, NHA, NHCOA, NHSO₂A oder NA₂ substituiert sein kann,R⁵OH, CH₂OH,R⁶ und R⁷45 jeweils unabhängig voneinander H, Hal, OH, OA, CF₃, NH₂, NHA, NA₂, NHCOA, NHCONH₂, NO₂ oder Methylendioxy,

A

Alkyl mit 1-7 C-Atomen,

Ar

50 einen mono- oder bicyclischen aromatischen Rest, der gegebenenfalls ein N-, O- oder S-Atom enthalten kann und ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal, OH, OA, CF₃, NH₂, NHA, NA₂, NHCOA, und/oder NHCONH₂ substituiert sein kann,

D

CH₂, O, S, NH, NA, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH₂NH-, -CH₂-NA- oder eine Bindung

55 und

Hal F, Cl, Br, oder J

bedeuten,

und/ oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder eines ihrer glykosilierten Divate sowie mindestens einen physiologisch unbedenklichen Träger oder Hilfsstoff enthalten.

Verbindungen mit ähnlicher Strukturformel und geeignete Verfahren zu deren Herstellung sind in der Offenlegungsschrift DE 40 34 785 beschrieben.

Entzündliche Darmerkrankungen führen häufig zu Dickdarmschmerzen, Verdauungsstörungen und im schlimmsten Fall zu einem Darmverschluß. Letzterer ist mit kolikartigen Schmerzen infolge eines heftigen Kontraktionsreizes, Stuhl- und Windverhalten, Erbrechen und mit zunehmender Dauer des Zustandes Dehydratation, Abwehrspannung des Abdomens und schließlich einem Schock verbunden.

Funktionelle Darmerkrankungen werden auf verschiedenste Ursachen zurückgeführt; unter anderem auf eine

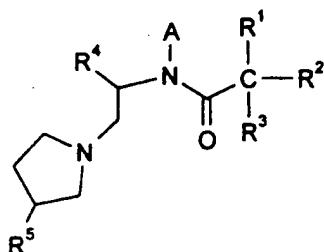
10 Abnormität der Kontraktions-fähigkeit der glatten Darmmuskeln und der gastrointestinalen motorischen Aktivität. Eine
 übermäßige Kontraktionsaktivität und eine ver-änderte Koordination der motorischen Aktivität kann Schmerzen hervor-
 rufen durch die Aktivierung des Mechano-Rezeptors und durch Transportabnormitäten, welche zu Dehnungen des
 Darms führen. Diese Ursachen wurden bisher ebenso zur Erklärung von Brustschmerzen, die nicht vom Herzen her-
 rühren, angenommen, wie auch zur Erklärung der Schmerzen des gereizten Darmsyndroms oder einer nicht mit einem
 15 Ulkus verbundenen Dyspepsie. Indessen wurde dieser Zusammenhang weiter gestützt durch 24-stündige Aufzeich-
 nungen der motorischen Speiseröhren- und Gastroduodenalfunktion von Patienten, die unter nicht vom Herzen herrüh-
 renden Brustschmerzen und einer nicht mit einem Ulkus verbundenen Dyspepsie litten (Katr, P. O. et. al. Ann. Intern.
 Med. (1987) 106, 593-7). Motorische Abnormitäten können bei normalen Kontrollpersonen ohne Symptome auftreten,
 20 können aber auch verschwinden, wodurch eine zeitliche Korrelation mit den Symptomen des Patienten aufgezeigt wer-
 den können (Fefer, L. et. al. Gastroenterology (1992) 102: A447 (Abstract)).

Die Behandlung der motorischen Abnormalitäten mit verschiedensten therapeutisch wirksamen Agenzien, wie beispielsweise mit Mitteln, die die Bewegungen des Magen-Darmtraktes fördern, mit Anticholinergika oder Calciumkanal- und Cholecystokininantagonisten, sind in den meisten Fällen wirksam in der Korrektur der motorischen Abnormalitäten, sie verbessern jedoch nicht immer die Symptome der Patienten.

25 Es war daher Aufgabe der Erfindung, pharmazeutisch wirksame Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die in der Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen einsetzbar und wirksam sind, die gleichzeitig die mit dieser Erkrankung verbundenen Schmerzen lindern und im akuten Fall eines durch die entzündliche Darmerkrankung drohenden bzw. hervorgerufenen Darmverschlusses die Motorik des Darms wieder normalisieren oder wieder in Gang setzen, ohne spürbare Nebenwirkungen hervorzurufen. Gleichzeitig war es Aufgabe der Erfindung, pharmazeutisch wirksame Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die auf eine normale Darmperistaltik keine Auswirkungen haben, jedoch die Ausheilung der entzündlichen Darmerkrankung mit bewirken.

30

Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der Formel I



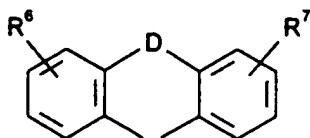
(1)

worin

R¹ Ar, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen oder Cycloalkylalkyl mit 4-8 C-Atomen,

B² Ar

B^1 und B^2 zusammen auch



10

R³ H, OH, OA oder A,

15 R⁴ A oder Phenyl, welches gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Hal, OH, OA, CF₃, NO₂, NH₂, NHA, NHCOA, NHSO₂A oder NA₂ substituiert sein kann,

R⁵ OH, CH₂OH,

20 R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander H, Hal, OH, OA, CF₃, NH₂, NHA, NA₂, NHCOA, NHCONH₂, NO₂ oder Methylendioxy,

A Alkyl mit 1-7 C-Atomen,

25 Ar einen mono- oder bicyclischen aromatischen Rest, der gegebenenfalls ein N-, O- oder S-Atom enthalten kann und ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal, OH, OA, CF₃, NH₂, NHA, NA₂, NHCOA, und/oder NHCONH₂ substituiert sein kann,

D CH₂, O, S, NH, NA, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH₂NH-, -CH₂-NA- oder eine Bindung

30 und

Hal F, Cl, Br, oder J.

bedeuten

35 und/ oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, insbesondere jedoch Verbindungen der Formel I, worin

Ar Phenyl,

40 R³ H,

und

A Methyl

45 bedeuten, pharmazeutisch wirksame Verbindungen sind, die sich als Arzneimittel zur Behandlung entzündlicher Darm-erkrankungen in ganz besonderer Weise eignen. Es wurde gefunden, daß besonders wirksame Verbindungen zur Behandlung von entsprechenden Erkrankungen vorliegen, wenn R⁵ eine OH-Gruppe ist und R¹ und R² jeweils Ar bedeuten. Ganz besonders wirksam ist in dieser Hinsicht eine Verbindung der Formel I, in der R¹, R² und R⁴ Phenyl, 50 A Methyl und R⁵ OH bedeuten.

55 Gegenstand der Erfindung sind somit neben der Verwendung der Verbindungen der Formel I als Arzneimittel zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen auch Zubereitungen, die Verbindungen der Formel I als Bestandteil von pharmazeutischen Zubereitungen enthalten und daher zur wirksamen Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen und der damit verbundenen Krankheitssymptome, sowie zur Behandlung von starken Schmerzen, insbesondere von Schmerzüberempfindlichkeit, einsetzbar sind.

Gegenstand der Erfindung ist ebenfalls die Verwendung der Verbindungen der Formel I als Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen und Schmerzüberempfindlichkeit auftretend bei Rückenleiden, Brandverletzungen, Sonnenbrand und rheumatischen Erkrankungen, sowie dabei auftretenden entzündlichen Reaktionen. Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung dieser Arzneimittel zur Behandlung von postoperativen Schmerzen, Schmerzüber-

empfindlichkeitsreaktionen, sowie des häufig nach Abdominaloperationen auftretenden Ileus. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der entsprechenden Verbindungen in Arzneimittelformulierungen zur Behandlung von Neurodermitis.

Wie oben bereits angeführt, sind Verbindungen mit ähnlicher Strukturformel und deren Herstellung an sich aus der 5 Offenlegungsschrift DE 40 34 785 bekannt. Ihre therapeutische Wirkung hingegen ist neu.

Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze zeigen besonders gute analgetische Wirkungen. In diesem Zusammenhang antagonisieren sie insbesondere entzündungsbedingte Hyperalgesien, sind aber auch wirksam in der Bekämpfung des eigentlichen Entzündungsgeschehens, so daß sie ein breites Wirkungsspektrum aufweisen.

10 Versuche haben gezeigt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen im „Writhing Test“ an Mäusen oder Ratten wirken (Methode vgl. Siegmund et. al., Proc. Soc. Exp. Biol. 95, (1957), 729-731). Die analgetische Wirkung als solche läßt sich ferner im „Tail-Flick-Test“ an Mäusen oder Ratten nachweisen (Methodik vgl. d'Amour and Smith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 72, (1941), 74-79), ferner im „Hot plate test“ (vgl. Schmauss und Yaksh, J. Pharmacol. Exp. Ther. 228, (1984), 1-12 und die dort zitierte Literatur). Besonders starke Wirkungen sind an Ratten im Modell der Carrageein-induzierter Hyperalgesie (vgl. Bartoszyk und Wild, Neuroscience Letters 101 (1989) 95) zu beobachten. Dabei zeigen die Verbindungen keine oder nur geringe Neigung zu physischer Abhängigkeit.

Außerdem wurden durch entsprechende nach geläufigen Methoden durchgeführte Versuche ausgeprägte antiinflammatorische, diuretische, antikonulsive, neuroprotektive Wirkungen nachgewiesen. Die Verbindungen zeigen eine hohe Affinität in bezug auf das Bindungsverhalten an kappa-Rezeptoren.

20 Verbindungen der Formel I sind im Gegensatz zu anderen Verbindungen mit ähnlichem Wirkungsspektrum besonders geeignet für die Verwendung in pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen, da sie neben der analgetischen und antiinflammatorischen Wirkung geeignet sind, durch die Erkrankung hervorgerufene Störungen der Darmmotorik zu normalisieren. Insbesondere sind sie geeignet, die Darmbewegungen wieder in Gang zu bringen, wenn durch die entzündliche Darmerkrankung ein Darmverschluß droht oder bereits eingetreten ist. Auch kann diese Wirkung zur Behandlung eines postoperativen Ileus und der damit verbundenen Schmerzen eingesetzt werden.

Diese Verbindungen haben sich aufgrund der oben beschriebenen pharmakologischen Wirksamkeit als besonders geeignet erwiesen in der Behandlung von Verbrennungen, und zwar sowohl von Verbrennungen durch Hitze- oder Flammeneinwirkung als auch von starken Sonnenbränden. Insbesondere lassen sich bei diesen Indikationen durch die

30 Verabreichung von geeigneten pharmazeutischen Zubereitungen, die die erfindungsgemäßen Wirkstoffe enthalten, neben den eigentlichen Schmerzen und Schmerzüberempfindlichkeitsreaktionen entzündliche Vorgänge mit beeinflussen. Auch läßt sich der bei schwersten Verbrennungen auftretende reflektorische Ileus verhindern, bzw. behandeln.

In diesem Zusammenhang wurden auch Anzeichen gefunden, die auf eine vorteilhafte Wirkung in der Behandlung von Sonnenallergien hinweisen, zumal unter Einfluß der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I allergische

35 Hautreaktionen schnell abklingen und der damit verbundenen Juckreiz schnell nachläßt. Entsprechende positive Ergebnisse wurden auch in der Behandlung von Neurodermitis gefunden. Insbesondere läßt auch bei dieser Erkrankung unter Einwirkung der oben genannten Wirkstoffe der Juckreiz der Haut nach und durch die Erkrankung auftretende entzündliche Reaktionen werden günstig beeinflußt.

Weiterhin haben sich die Verbindungen der Formel I als wirksam in der Behandlung von rheumatischen Erkrankungen und von Rückenleiden erwiesen. Besonders vorteilhaft ist in diesem Zusammenhang, daß diese Wirkstoffe sowohl gegen die damit verbundenen Schmerzen wirksam sind als auch die bei rheumatischen Erkrankungen auftretenden entzündlichen Vorgänge positiv beeinflussen und so zu einer Verbesserung des Allgemeinbefindens des Patienten beitragen. Hierbei hat sich vorteilhafterweise gezeigt, daß eine normale Motorik des Magen-Darmtraktes nicht negativ beeinflußt wird.

45 In allen hier beschriebenen Indikationsgebieten hat sich insbesondere die Verwendung von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidini 1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid,hydrochlorid als Arzneimittel in den verschiedensten Zubereitungsformen als besonders wirksam herausgestellt.

Als besonders vorteilhaft hat sich außerdem bei den erfindungsgemäßen Verbindungen erwiesen, daß sie aufgrund ihrer Struktur offenbar die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren können und daher kein Abhängigkeitspotential aufweisen. Auch wurden bisher keine Wirkungen gefunden, die die Nutzung der vorteilhaften Wirkungen für die beanspruchten Indikationen in irgendeiner Weise einschränken würden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können daher zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und, falls erwünscht, mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in die geeignete Dosierungsform bringt.

55 Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale oder rektale) oder parenterale Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk oder Cellulose.

Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen. Von Interesse sind speziell Lacktabletten und Kapseln mit magensaftresistenten Überzügen bzw. Kapselhüllen. Zur rektalen Anwendung dienen Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate.

5 Die erfindungsgemäß beanspruchten Wirkstoffe können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.

10 B. ein oder mehrere Vitamine, Diuretika, Antiphlogistika.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Formel I werden in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, für die beanspruchten Indikationen im Handel erhältlichen Präparaten verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 mg und 50 mg, insbesondere zwischen 5 und 30 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0.02 und 20 mg/kg, insbesondere 0.2 und 0.4 mg/kg Körpergewicht.

15 Die spezielle Dosis für jeden einzelnen Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinem Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

20 Im folgenden werden Beispiele gegebenen, die zur Veranschaulichung der Erfindung dienen, jedoch die Erfindung nicht auf die gegebenen Beispiele begrenzen.

Nachstehend sind alle Temperaturen in ° C angegeben.

Beispiel 1

25

N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid, hydrochlorid

In einer 500 ml- Apparatur werden 22 g (2S)-2-N-Carboxyethyl-2-phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxy-tetramethyl-30 amid] vorgelegt und in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst. Unter Rühren wird eine Lösung, bestehend aus 150 ml Tetrahydrofuran und 24,1 g Diphenylacetylechlorid, bei 10 - 20°C innerhalb von einer Stunde zu getropft, wobei zu Beginn sich ein Niederschlag bildet, der jedoch im Verlauf der Reaktion wieder in Lösung geht. Gegen Ende der Reaktion bildet sich erneut ein Niederschlag. Es wird weitere 12 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Anschließend wird auf ca. 5°C gekühlt und das ausgefallene Produkt abgesaugt. Das abgetrennte Produkt wird mit etwa 100 ml Tetrahydrofuran nachgewaschen und getrocknet. Auf diese Weise werden 39 g Rohprodukt erhalten. Dieses wird mit etwa 250 ml Ethanol

35 und 1 g Aktivkohle umkristallisiert.

Ausbeute 33 g (73,2 % der Theorie)

Die pharmazeutische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Substanzen in der Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen wurde nach einer in European J. of Pharmacology 271 (1994) 245-251 beschriebenen Methode untersucht.

40 Es wurde die Wirkung von peripher wirkender kappa-Agonisten auf die Aktivität von den Dickdarm versorgenden Nerven, sowohl des gesunden als auch des entzündeten Dickdarms, untersucht. Zu diesem Zweck wurden von insgesamt vierzehn sensorischen Nervenfasern, bei denen es sich bei acht um C-Fasern (langsam leitend) und bei sechs um A-Fasern (schnell leitend) handelte, die Antworten auf cyklische Druckänderungen erfaßt.

45 Entzündungen im Dickdarmbereich wurden durch Applikation von Trinitrobenzolsulfonsäure hervorgerufen. Die Messungen wurden vier Tage nach der Applikation dieser Substanz durchgeführt.

Die Wirkung von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid-hydrochlorid auf die Nervenentladungen wurde exemplarisch mit der der Standardvergleichssubstanz ICI 204,488 verglichen. N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid-hydrochlorid hemmte dosisabhängig die Nervenantwort auf die cyclischen Drucksteigerungen. Im nicht entzündeten Dickdarm wurde die

50 Antwort nach der Gabe von insgesamt 32 mg/kg um 75,4 % gehemmt. Im entzündeten Darm hemmte diese Dosis die Wirkung sogar um 99,8 %. Die ED₅₀-Werte von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid-hydrochlorid betrugen 13 ± 4 mg/kg im nicht entzündeten Dickdarm. ICI 204,488 war dagegen sogar nach der Applikation von insgesamt 32 mg/kg ohne Wirkung.

55 Die hemmende Wirkung von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid-hydrochlorid wird daher offensichtlich durch die Aktivierung von kappa-opioid-Rezeptoren an den sensorischen Nervenenden hervorgerufen, während ICI 204,488 keine Wirkung auf diese Rezeptoren aufweist.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffs der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat werden in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6.5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

10 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffs der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

15 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffs der Formel I, 9.38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28.48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ und 0.1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man Stellt auf pH 6.8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung.

Beispiel D: Salbe

20 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffs der Formel I mit 99.5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

25 Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Laktose, 1.2 kg Kartoffelstärke, 0.2 kg Talk und 0.1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

30 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragent und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

35 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

40 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

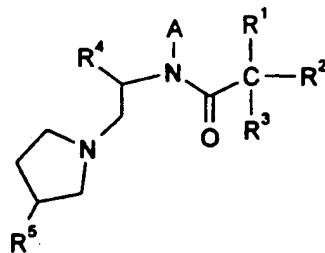
Patentansprüche

1. Arzneimittel der allgemeinen Formel I

45

50

55

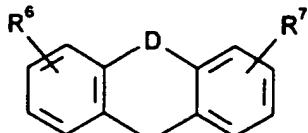


(I)

worin

R¹ Ar, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen oder Cycloalkylakyl mit 4-8 C-Atomen,5 R² Ar,R¹ und R² zusammen auch

10



15

R³ H, OH, OA oder A,20 R⁴ A oder Phenyl, welches gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Hal, OH, OA, CF₃, NO₂, NH₂, NHA, NHCOA, NSO₂A oder NA₂ substituiert sein kann,25 R⁵ OH, CH₂OH,R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander H, Hal, OH, OA, CF₃, NH₂, NHA, NA₂, NHCOA, NHCONH₂, NO₂ oder Methylendioxy,

30 A Alkyl mit 1-7 C-Atomen,

Ar einen mono- oder bicyclischen aromatischen Rest, der gegebenenfalls ein N-, O- oder S-Atom enthalten kann und ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal, OH, OA, CF₃, NH₂, NHA, NA₂, NHCOA, und/oder NHCONH₂ substituiert sein kann,35 D CH₂, O, S, NH, NA, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH₂NH-, -CH₂-NA- oder eine Bindung

und

40 Hal F, Cl, Br, oder J

45 bedeuten,

ausgenommen N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin 1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid, hydrochlorid.

2. Arzneimittel der Formel I gemäß Anspruch 1,
worin45 Ar Phenyl,
R³ H

50 und

A Methyl

55 bedeuten.

3. Arzneimittel der Formel I gemäß Anspruch 1,
worin

R^1	Ar,
R^2	Ar und
R^5	OH

5 bedeuten.

4. Arzneimittel der Formel I gemäß Anspruch 1,
worin

R^1	Phenyl,
R^2	Phenyl,
R^4	Phenyl,
R^5	OH

15 und

A Methyl

bedeuten.

20 5. Verwendung der Arzneimittel nach den Ansprüchen 1-4 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung von Arzneimittelformulierungen mit der pharmakologischen Wirkung als kappa-Opiatagonisten.

25 6. Verwendung des Arzneimittels N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin 1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid,hydrochlorid zur Herstellung von Arzneimittelformulierungen mit der pharmakologischen Wirkung als kappa-Opiatagonist.

30 7. Verwendung nach den Ansprüchen 5 und 6 zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen.

35 8. Verwendung nach den Ansprüchen 5 und 6 als kappa-Opiatagonisten zur Behandlung von Schmerzen und Schmerzüberempfindlichkeit auftretend bei Rückenleiden.

9. Verwendung nach den Ansprüchen 5 und 6 zur Behandlung von Schmerzen, Schmerzüberempfindlichkeit und entzündlichen Reaktionen bei rheumatischen Erkrankungen, Brandverletzungen, Sonnenbrand oder Neurodermitis.

35 10. Verwendung nach den Ansprüchen 5 und 6 zur Behandlung von postoperativen Schmerzen, Schmerzüberempfindlichkeit und eines postoperativen Ileus.

40 11. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens ein Arzneimittel der Ansprüche 1-4 und/oder eines der glykolierten Derivate einer Verbindung der Formel I oder N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin 1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid,hydrochlorid enthält.

45

50

55



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Publication number:

0 372 466
A2

⑫

EUROPEAN PATENT APPLICATION

㉑ Application number: 89122372.9

㉑ Int. Cl. 5: C07D 307/79, C07D 295/135,
C07D 333/54, A61K 31/34,
A61K 31/38, A61K 31/40

㉒ Date of filing: 05.12.89

㉓ Priority: 06.12.88 US 280759

㉔ Applicant: WARNER-LAMBERT COMPANY
201 Tabor Road
Morris Plains New Jersey 07950(US)

㉔ Date of publication of application:
13.06.90 Bulletin 90/24

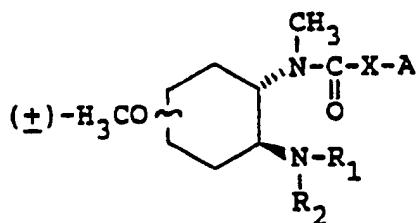
㉔ Inventor: Horwell, David Christopher
8, West Hill Foxton
Cambridge(GB)
Inventor: Rees, David C.
33, Norwich Street
Cambridge CB2 2JB(GB)

㉔ Designated Contracting States:
AT BE CH DE ES FR GB IT LI LU NL SE

㉔ Representative: Mansmann, Ivo
c/o Gödecke AG - Patentabteilung Postfach
569 Mooswaldallee 1-9
D-7800 Freiburg(DE)

㉕ 2-Amino-4 or 5-methoxycyclohexyl amides useful as analgesics.

㉖ The Invention concerns a series of novel 2-amino-monomethoxycyclohexyl amides of the general formula



EP 0 372 466 A2

having analgesic and neuroprotective activity. The compounds bind selectively to the kappa opioid receptor. Pharmaceutical compositions containing the compounds, methods of using them, and processes for preparing them are also disclosed.

2-AMINO-4 OR 5 METHOXCYCLOHEXYL AMIDES USEFUL AS ANALGESICS

BACKGROUND OF THE INVENTION

The search for strong analgesics which also possess minimal potential for dependency has been 5 among the highest priority efforts in pharmaceutical research. These research efforts have, to a great extent, involved chemical modification of the opiate structure and the discovery of novel compounds which possess morphine-like activity.

The concept of multiple opioid receptors has been supported by studies with nalorphine and a series of benzomorphans which display unusual pharmacological properties dissimilar from morphine, yet blocked by 10 the opioid antagonists. [See, for example, W. R. Martin, et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 197: 517-532 (1976).]

The existence of multiple types of opioid receptors is of importance because it suggests the possibility of separating the desirable analgesic and psychotherapeutic effects of a drug compound from the undesirable abuse potential or habituating effects.

15 United States Patent 4,098,904 discloses certain cis- and trans-N-(2-aminocycloaliphatic) benzamide compounds having analgesic activity.

United States Patent 4,145,435 describes certain 2-amino-cycloaliphatic aside compounds as analgesics. In particular, trans-3,4-dichloro-N-methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]benzeneacetamide is reported to possess selective kappa agonist activity, and therefore, to possess analgesic activity without attendant 20 dependence liability. [See P. V. Vonvoigtlander, et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 224: 7-12 (1983).]

United States Patent 4,212,878 discloses certain N-[(4-mono- or di-oxygen-group-substituted-1-aminocyclohex-1-yl)methyl]benzeneacetamides, particularly 2-(3,4-dichlorophenyl)-N-[[8-(1-pyrrolidinyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl]methyl]acetamide having analgesic properties.

United States Patent 4,359,476 and its continuation-in-part 4,460,600 disclose certain N-[2-amino(oxy or 25 thio group) substituted cycloaliphatic]benzeneacetamide and -benzamide compounds having the oxy- or thio group substituents on a cycloaliphatic ring carbon adjacent to either of the nitrogen-bearing carbon atoms of the cycloaliphatic ring. These compounds, having analgesic activity are typified by 4-bromo-N-[3-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]-N-methylbenzamide.

United States Patent 4,598,087 and its divisional, United States Patent 4,677,122, disclose certain oxy- 30 or thioacetamides of trans-1,2-diaminocyclohexane having analgesic activity. These compounds are typified by trans-2-(2,3-dichlorophenoxy)-N-methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]acetamide.

United States Patent 4,656,182 discloses certain trans-N-methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]benzo-[b]thiophene acetamides having analgesic activity.

United States Patent 4,663,343 discloses certain trans-N-methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]-35 naphthalenyoxy- and naphthalenylthioacetamides having analgesic activity.

United States Patent 4,737,493 discloses certain substituted phenoxy-, 1-, and 2-naphthalenyoxy, indenyl-, indolyl-, benzofuranyl-, and benzo[b]thiophenylcarboxamides of 7,8-(substituted-diamino)-1-oxaspiro[4.5]decanes useful as analgesic agents.

United States Patent 4,463,013 discloses certain oxygen substituted amino-cyclohexyl-benzeneacetamides as diuretics.

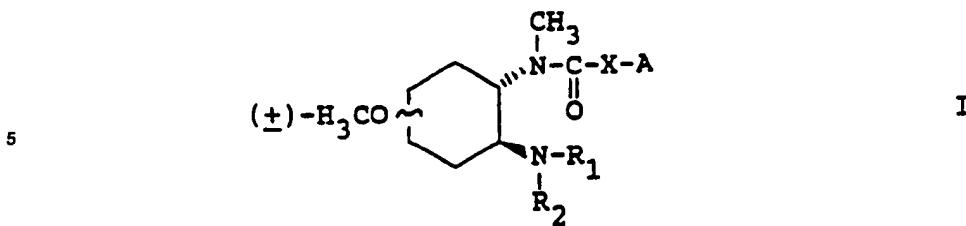
United States Patent 4,438,130 discloses certain mono-oxa-, thiaspiro-cyclic-benzeneacetamide and benzamide compounds useful as analgesics.

45

SUMMARY OF THE INVENTION

The invention relates to a novel series of 2-amino-4 or -5-monomethoxycyclohexyl amides which possess selective kappa receptor analgesic activity. The compounds show a surprising increase in activity 50 in the nociceptive assay of the rat paw pressure test of M. B. Tyers, Brit. J. Pharmacol., 69: 503-512 (1980) when compared with compounds known in the art.

The invention covers novel amides of formula



10 and the pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof wherein X, R₁, R₂, and A are as defined herein below.

The invention also includes pharmaceutical compositions comprising an analgesically effective amount of the above compound in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient and a method of treating pain in a patient suffering therefrom comprising administering to said patient the pharmaceutical 15 composition in unit dosage form.

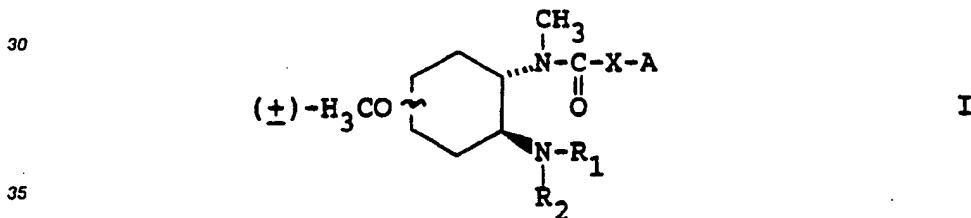
The invention further includes pharmaceutical compositions comprised of a neuroprotective amount of the above compound in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient as well as a method of treating stroke and/or cerebral ischemia in a patient suffering therefrom.

The invention further includes the use of compounds of formula I above for the preparation of 20 pharmaceutical compositions for treating pain and stroke as well as methods for preparing the compounds of formula I above.

DETAILED DESCRIPTION

25

The compounds of the present invention are represented by formula



wherein the two nitrogen atoms attached to the cyclohexane moiety are trans to one another;

40 X is CH₂ or direct bond,

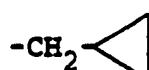
R₁ is methyl,

R₂ is selected from the group consisting of:

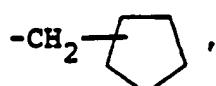
hydrogen,

alkyl of from one to six carbon atoms,

45



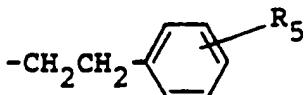
50



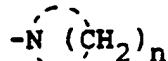
-CH₂H=CR₃R₄,

55 -CH₂C≡R₃,

-2- or 3-thienyl, or



wherein R₃ and R₄ are each independently hydrogen or methyl,
 R₅ is selected from the group consisting of:
 hydrogen,
 10 fluorine,
 chlorine,
 bromine,
 lower alkyl, and
 lower alkoxy;
 15 or R₁ and R₂ may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a ring



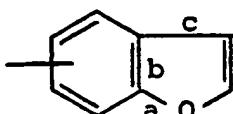
wherein n is an integer of from 3 to 8;
 A is selected from the group consisting of:



40

phenyl,
 phenyl substituted with from one to four halogen atoms,
 45 phenyl substituted with one or two alkyl groups of from one to four carbon atoms,
 phenyl substituted with one or two alkoxy groups of from one to four carbon atoms, or
 phenyl substituted with one or two alkyl groups of from one to four carbon atoms and one or two halogen atoms; or
 a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

50 Preferred compounds of the present invention as those of formula I wherein X is CH₂ and A is

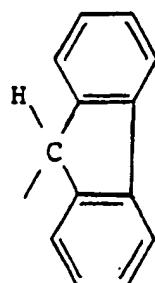


Other preferred compounds of the present invention are those of formula I wherein X is a direct bond

and A is

5

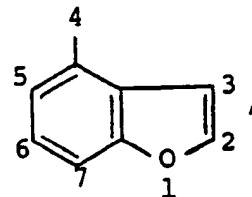
10



15 Particularly preferred compounds of the present invention are those of formula I wherein X is CH_2 , A is

20

25



30

and R_1 and R_2 may be taken together with the nitrogen to which they are attached to form a ring



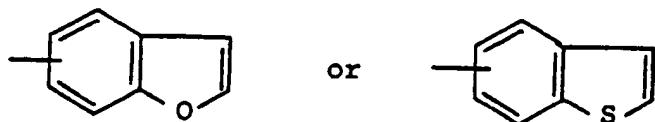
wherein n is an integer of from 3 to 8, preferably 4.

35 The most preferred compounds of the present invention are selected from the list consisting of:

- (\pm)-(1 α ,2 β ,4 α)-N-methyl-N-[4-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl) cyclohexyl]-4-benzofuranacetamide,
- (\pm)-(1 α ,2 β ,4 α)-N-methyl-N-[4-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl) cyclohexyl]-4-benzofuranacetamide,
- (\pm)-(1 α ,2 β ,5 β)-N-methyl-N-[5-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl) cyclohexyl]-4-benzofuranacetamide,
- (\pm)-(1 α ,2 β ,5 α)-N-methyl-N-[5-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl) cyclohexyl]-4-benzofuranacetamide,
- (\pm)-(1 α ,2 β ,4 α)-N-methyl-N-[4-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl) cyclohexyl]-9H-fluorene-9-carboxamide, and
- (\pm)-(1 α ,2 β ,5 β)-N-methyl-N-[5-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl) cyclohexyl]-9H-fluorene-9-carboxamide.

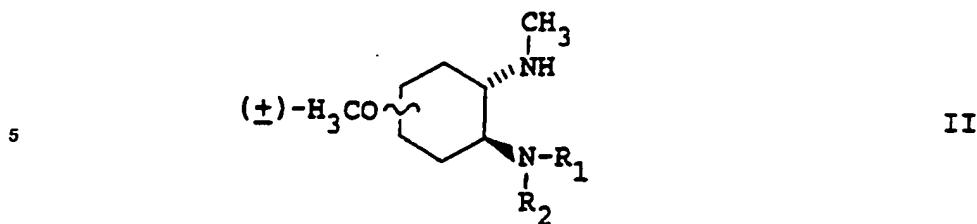
40 A method for preparing compounds of formula I wherein A is

45



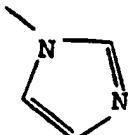
50 which comprises reacting an amine compound of formula

55



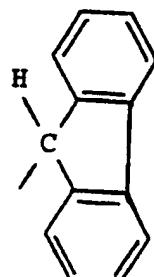
10 wherein R₁ and R₂ are as defined above with A-X-CH₂COB wherein B is -Cl, -OH, -OC₆F₅ or

15



20 and, if desired, converting the product to a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.
A method for preparing compounds of formula I wherein A is

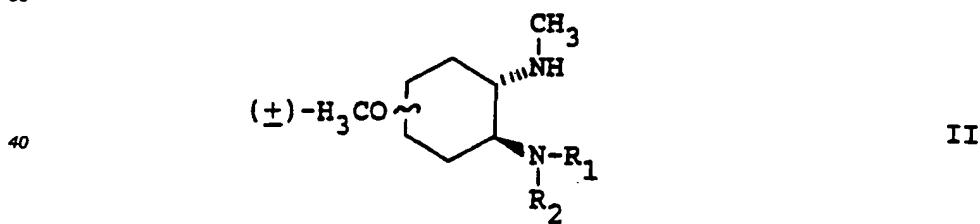
25



30

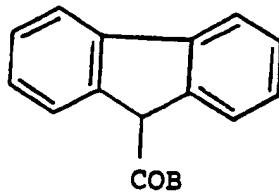
which comprises reacting an amine compound of formula

35

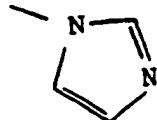


45 wherein R₁ and R₂ are as defined above with

50



55 wherein B is -OH, -Cl, or



5

or OC_6F_5 and, if desired, converting the product to a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The compounds of the present invention include solvates, hydrates, and pharmaceutically acceptable acid addition salts of the basic compounds of formula I above.

By virtue of the basic nitrogen on the cyclohexane moiety, pharmaceutically acceptable salts of compounds of the present invention may be prepared by reaction with appropriate acids. Suitable acids for the formation of pharmaceutically acceptable salts of the compounds of this invention form a class well known to practitioners of the pharmaceutical formulation arts (cf. S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts" in *J. Pharm. Sci.*, 66: 1-19 (1977)), and include such acids as hydrochloric, hydrobromic, hydriodic, sulfuric, nitric, phosphoric, acetic, benzoic, citric, maleic, tartaric, succinic, gluconic, ascorbic, sulphamic, oxalic, pamoic, methanesulfonic, benzenesulfonic, ethanesulfonic, hydroxyethanesulfonic, and related acids and mixtures thereof.

The salts are generally prepared by reacting the free base with one equivalent of the desired acid in an appropriate unreactive solvent, followed by collection of the salt by filtration or recovery upon removal of the solvent. The free base may be regenerated, if desired, by reaction of the salt with one equivalent of a base such as sodium hydroxide, sodium bicarbonate, sodium carbonate, and the like. The salts may differ from the free base form of compounds of this invention in properties such as melting point and solubility in polar solvents, but are otherwise considered equivalent for the purposes of this invention.

The compounds of the present invention contain three or more asymmetric carbon atoms. The compounds exist in various stereo- and regio-isomeric forms and mixtures thereof. The present invention contemplates all stereo- and regio-isomeric forms of the compounds of formula I above. Both the (+) and (-) and the (\pm) are contemplated by the invention.

The individual stereo compounds or enantiomers are obtained, if desired, from a mixture of different forms by known methods of resolution such as the formation of diastereomers followed by recrystallization.

The compounds of the present invention possess significant analgesic activity with the potential for minimum dependence liability due to their selective kappa opioid receptor properties. In addition to producing analgesia, compounds which are selective kappa agonists, such as the compounds of this invention, also cause opioid receptor-mediated sedation, diuresis, and corticosteroid elevation. Accordingly, the compounds of this invention may also be useful as diuretics and psychotherapeutic agents as well as analgesics.

The compounds of the present invention also have application in congestive heart failure, advanced hepatic cirrhosis, nephrotic syndrome, chronic renal failure, trauma associated with surgery, emotional and physical stress, endocrine disorders, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and therapy with certain pharmacologic drug agents such as certain sulphonyl ureas, certain biguanides such as phenformin and metformin, clofibrate, certain tricycles such as carbamazepine, amitriptyline, thiothixene, fluphenazine and thioridazine, certain antineoplastic agents, certain analgesics and certain natriuretic diuretics.

The compounds of the present invention also have neuroprotective indications. As such they are useful in the treatment of stroke and the treatment of cerebral ischemia (P. F. Von Voigtlander in *Brain Research* 435: 174-180 (1987) and A. H. Tang, et al. in *Brain Research* 403: 52-57 (1987)).

Representative compounds of the present invention demonstrate positive activity in standard laboratory analgesic tests in animals such as mice. The MPE_{50} doses for several representative compounds of this invention in the standard rat paw pressure analgesia test M. B. Tyers, *Brit. J. Pharmacol.*, (1980), 69: 503-512 are presented in Table I below, the last column.

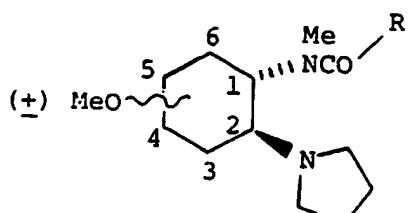
50

55

TABLE I

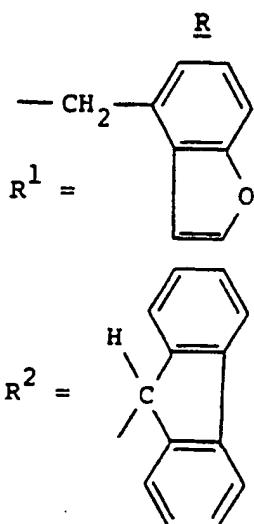
5

10



15

20



Compound Number	Structure (Position of OMe)	R	Opioid Binding (K_i nM)			Rat Paw Pressure MPE ₅₀ (mg/kg) I.V.	
			kappa	mu	mu/k		
10	4- β	R^1	7.1 \pm 4	3300 \pm 1900	465	0.07	
5	4- α	R_1	22 \pm 6	2200 \pm 200	100	0.07	
6	5- β	R^1	135 \pm 30	11000 \pm 4800	81	5.6	
35	7	5- α	R^1	24 \pm 4	4300 \pm 400	179	1.5
8	4- α	R^2	0.84 \pm 0.9	28 \pm 1.3	33	-	
40	9	5- β	R^2	6.7 \pm 1.3	2130 \pm 176	318	>1

K_i values represent the mean \pm (standard error of the mean) from concentration-response curves performed in triplicate from each of at least two separate experiments.

MPE₅₀ values represent the dose required to produce 50% of the maximum possible analgesic effect. They are derived from a single experiment with six animals per dose level.

50 Representative compounds of the present invention were also tested in vitro to determine the extent of opioid receptor binding, and were found to bind selectively to the kappa opioid receptor site with evidence of little or no binding to the mu or delta opioid receptors.

55 Measurement of the kappa opioid receptor binding activity of compounds of the present invention was made by the following method. Guinea pig brain homogenates were prepared fresh daily utilizing the method of Gillan et al. Br. J. Pharmacol. (1980) 70: 481-490.

The binding of tritiated etorphine to brain homogenates was measured in the presence of unlabeled competitor compounds of the present invention with 200 nanomolar D-alanine-D-leucine-enkephalin (acronym DADLE) and 200 nanomolar D-al-a-MePheGly-ol-enkephalin (acronym DAGO) added to saturate

the delta and mu opioid receptors, respectively. The reaction was terminated by rapid filtration and the radioactivity bound to the filters counted by liquid scintillation spectrophotometry.

Measurement of the mu and delta opioid receptor binding activity of the compounds of this invention was made by the following method. Guinea pig brain homogenates were freshly prepared daily by the 5 method of Gillan, et al., cited above.

Homogenates were incubated for 150 minutes at 0°C with either tritiated DAGO to measure mu receptor binding activity, or with tritiated DADLE in the presence of a ten-fold excess of unlabeled DAGO to measure delta opioid receptor binding. Nonspecific binding was determined in the presence of 10⁻⁶ molar DAGO and 10⁻⁶ molar DADLE.

10 Reactions were terminated by rapid filtration and the radioactivity bound to the filters counted by liquid scintillation spectrophotometry.

The data were analyzed by the methods of Scatchard, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 51: 660-672 (1949) and Hill, *J. Physiol.*, 40: IV-VIII (1910). The inhibition of the binding of tritiated etorphine, DAGO and DADLE by cold ligands was determined from the regression of log percentage inhibition of specific binding or log 15 concentration of cold ligand. The inhibition constant, K_i, was calculated from the equation:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + [L]/K_D}$$

20

where [L] is the concentration of the labeled ligand and K_D is the equilibrium dissociation constant.

Scheme I below illustrates chemical synthesis of the compounds of the present invention. All compounds are racemic mixtures. They are prepared by epoxidizing 4-methoxycyclohexene [Gogek, Moir and Purves, *Can. J. Chem.*, 29: 946 (1951)] by the action of m-chloroperbenzoic acid in dichloromethane to 25 yield the 4-methoxycyclohexene epoxides (1). Reaction of (1) with N-benzylmethylamine in alcohol yields a mixture of three isomeric amino alcohols (2). This mixture of amino alcohols, (2), is treated with methanesulphonyl chloride and subsequently with pyrrolidine to yield a mixture of N-benzyldiamines, (3). This mixture of N-benzyldiamines, (3), is dissolved in alcohol and then catalytically hydrogenated to form a mixture of 30 diamines (4). This mixture of diamines, (4), may then be reacted with an ester of 9-fluorenylcarboxylic acid to form the desired product which may then be separated by known means.

Alternatively, the mixture of diamines (4), may be reacted with 4-benzofuranacetyl chloride to yield a mixture of isomers of the desired product which may be separated by known means.

(10) was prepared from the epoxides (1) by an analogous procedure to that described above for (5), (6), 35 and (7) except that pyrrolidine was used instead of N-benzylmethylamine and vice versa.

35

40

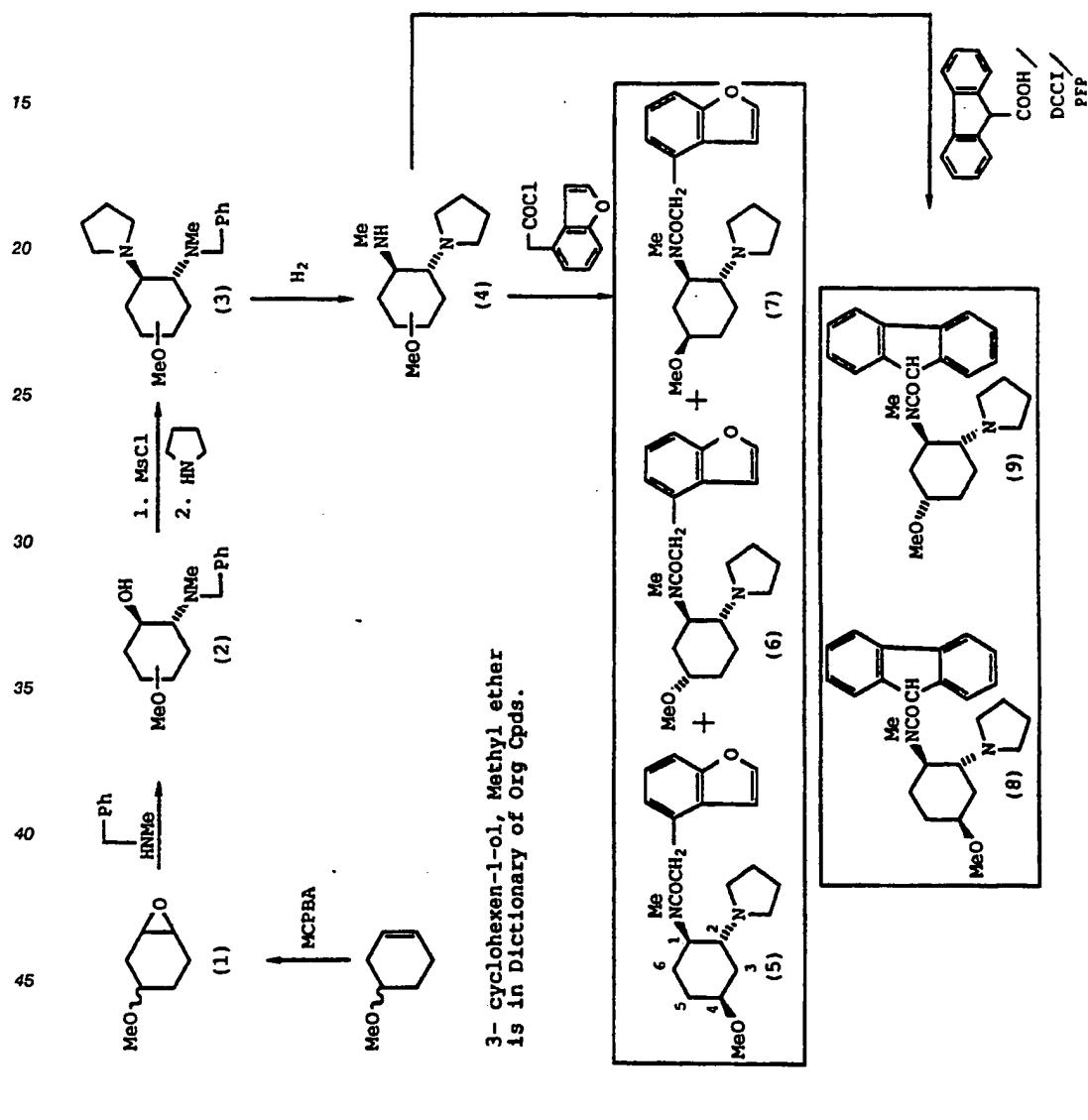
45

50

55

5

10



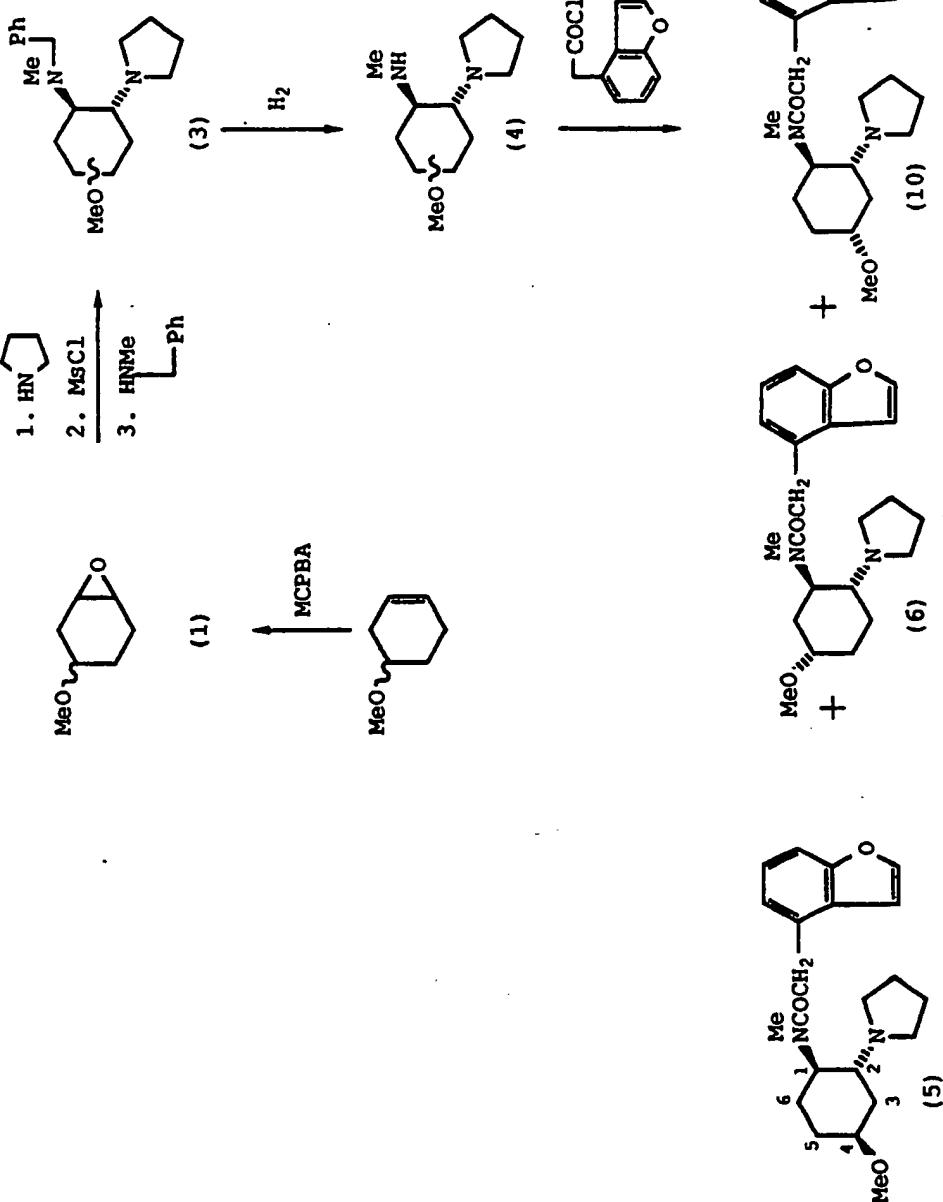
50

55

SCHEME I (cont'd)
(all compounds are racemic)

5

10



55 Compounds of the present invention and/or their nontoxic, pharmaceutically acceptable salts may be administered to mammals orally in combination with conventional compatible carriers in solid or in liquid form. These oral pharmaceutical compositions may contain conventional ingredients such as binding agents selected from syrups, acacia, gelatin, sorbitol, tragacanth, polyvinylpyrrolidone, and mixtures thereof. Th

compositions may further include fillers such as lactose, mannitol, starch, calcium phosphate, sorbitol, methylcellulose, and mixtures thereof.

These oral compositions may also contain lubricants such as magnesium stearate, high molecular weight polymers such as polyethylene glycol, high molecular weight fatty acids such as stearic acid, silica, or agents to facilitate disintegration of the solid formulation such as starch, and wetting agents such as sodium lauryl sulfate.

The solid oral compositions may take any convenient form such as tablets, lozenges, capsules, or dry powders which may be reconstituted with water or other suitable liquid prior to administration.

Liquid form pharmaceutical compositions may take the form of solutions, suspensions, or emulsions. The liquid forms may contain flavorants, sweeteners, and/or preservatives such as alkyl p-hydroxybenzoates. They may further contain suspending agents such as sorbitol, glucose, or other sugar syrups, methyl-, hydroxymethyl- or carboxymethylcellulose, and gelatin, emulsifying agents such as lecithin or sorbitol monooleate, and conventional thickening agents.

Liquid compositions may optionally be encapsulated in, for example, gelatin capsules in an effective amount.

The compounds of the invention may also be administered to mammals rectally in the form of suppositories. For preparing suppositories, a low-melting wax such as a mixture of fatty acid glycerides or cocoa butter is first melted, and the active ingredient is dispersed homogeneously in the melt. The mixture is then poured into convenient sized molds and allowed to cool and solidify.

Preferably, the pharmaceutical compositions of this invention are in unit dosage form. In such form, the preparation is subdivided into unit doses containing appropriate amounts of the active component. The unit doses can be a packaged preparation with the package containing discrete quantities of the preparation. For example, the package may take the form of packaged tablets, capsules, and powders in envelopes, vials, or ampoules. The unit dosage form can also be a capsule, cachet, or tablet itself or can be the appropriate number of any of these in package form.

The quantity of active compound in a unit dose of preparation may be varied or adjusted from about 0.01 mg to about 350 mg according to the particular application and the potency of the active ingredient.

When employed systematically in therapeutic use as analgesic agents in the pharmaceutical method of this invention, the compounds are administered at doses of from about 0.0001 mg to about 2.0 mg of active compound per kilogram of the recipient.

The following examples are provided to enable one skilled in the art to practice the present invention. These examples are not intended in any way to limit the scope of the invention but are intended as illustrative thereof.

35

EXAMPLE 1

40

4-Methoxycyclohexane epoxide (1)

m-Chloroperoxybenzoic acid (3.5 g, 20 mmol) in 1:1 dichloromethane-carbon tetrachloride (70 ml) was added over 25 minutes to a stirred solution of 4-methoxycyclohexene (2.0 g, 18 mmol) in carbon tetrachloride (10 ml) at -5 °C. After five hours the mixture was allowed to warm to room temperature and after two hours the slurry was filtered. The filtrate was washed with 5% aqueous sodium bisulphite (40 ml) then saturated aqueous sodium carbonate (2 x 40 ml). The resulting solution was dried (K_2CO_3) and distilled using a vigreux column at atmospheric pressure to give the epoxides (1) as a mixture of two diastereoisomers (1.0 g, 7.8 mmol, 43%), bp 175-176 °C (760 mm Hg); i.r. (neat) 2938, 1104 cm^{-1} ; δ - (CDCl₃, 300 MHz) 3.22 (1H,m); 3.24 (s) and 3.22 (s) together (3H); 3.05 (2H,m), 2.3-1.2 (6H,m); m/e (El⁺) 129 (11%), 111 (35%), 97 (85%), 58 (100%);

Anal. C₇H₁₂O₂ requires C, 65.60; H, 9.44.
Found C, 65.57; H, 9.60%.

55

EXAMPLE 2

Amino alc. alcohols (2)

The epoxides (1) (2.0 g, 15.6 mmol) and N-benzylmethylamine (3.0 g, 25 mmol) were dissolved in 5 propan-2-ol (10 ml) and heated under reflux for 20 hours. The resulting solution was distilled to give the amino alcohols (2) as a mixture of three isomers (3.2 g, 13 mmol, 83%), bp 133-134 °C/0.05 mbar; i.r. (neat) 3460, 2939, 2866 cm⁻¹; δ (CDCl₃, D₂O) 7.3 (5H,m); 4.0-2.7 (7H,m, strong s at 3.36, 3.30, 3.29); 2.4-1.2 (10H,m, strong s at 2.19, 2.18, 2.15); m/e (EI⁺) 249 (10%), 218 (8%), 190 (100%); Anal. C₁₅H₂₃NO₂ requires C, 72.25; H, 9.30; N, 5.62.

10 Found C, 72.13; H, 9.22; N, 5.56%. ¹H nmr spectra of the individual isomers were obtained after separation by silica gel chromatography using 20:1 dichloromethane-methanol. δ (CDCl₃, D₂O) Isomer A: 7.24 (5H,m), 3.61 (1H,d,J=14); 3.45 (1H,J=14); 3.43 (1H,m); 3.36 (3H,s); 3.18 (1H,m); 2.36 (1H,m); 2.19 (3H,s); 2.27-1.99 (3H,m); 1.22 (3H,m). Isomer B: 7.28 (5H,m); 3.70 (1H,d,J=15 Hz); 3.65 (1H,m); 3.45 (1H,m); 3.44 (1H,d,J=15 Hz); 3.30 (3H,s); 2.83 (1H,m); 2.15 (3H,s); 2.20-1.85 (3H,m); 1.60 (1H,m); 1.30 (2H,m). Isomer C: 7.28 (5H,m); 3.79 (1H,m); 3.74 (1H,d,J=15 Hz); 3.55 (1H,m); 3.45 (1H,d,J=15 Hz); 3.29 (3H,s); 2.42 (2H,m); 2.18(3H,s); 2.05 (1H,m); 1.55 (2H,m); 1.30 (2H,m).

20

EXAMPLE 3

25

N-Benzyl diamines (3)

25

The diastereoisomeric mixture of amino alcohols (2) (8.0 g, 32 mmol) was dissolved in dichloromethane (105 ml) and triethylamine (7.1 ml), cooled to -10 °C, and treated with methanesulphonyl chloride (2.7 ml, 35 mmol) dropwise such that the temperature remained below -5 °C. After 1.5 hours the mixture was 30 concentrated in vacuo to a volume of 20 ml and treated with pyrrolidine (22 ml, 260 mmol) under reflux for 1.5 hours. The resulting mixture was poured into aqueous sodium carbonate (700 ml) and extracted with dichloromethane (3 x 100 ml) to give, after concentration, an orange oil (15 g) which was distilled to give the N-benzyl diamines (3) as a mixture of three (racemic) isomers (9.3 g, 31 mmol, 97%); bp 122-155 °C/0.2 mbar; i.r. (neat) 2936, 2791 cm⁻¹; m/e (EI⁺) 303 (5%); 287 (10%), 270 (10%), 84 (100%); δ (CDCl₃, D₂O, 35 300 MHz); 7.30 (5H,m); 3.65 (2H,s); 3.75-3.50 (1H,m); 3.36 (s) and 3.32 (s) and 3.29 (s) together are (3H); 2.19 (s) and 2.17 (s) and 2.15 (s) together are (3H); 3.10-1.00 (16H,m). Anal. C₁₉H₃₀N₂O•0.33H₂O requires C, 74.00; H, 10.02; N, 9.08. Found C, 73.97; H, 9.78; N, 8.82%.

40

EXAMPLE 4

45

Diamines (4)

The N-benzyl diamines (3) (3.5 g, 12 mmol) were dissolved in ethanol (50 ml) and treated with 20% palladium hydroxide on carbon (0.94 g) and hydrogen at 50 psi at 60 °C for two hours. The mixture was 50 filtered through kieselguhr and distilled to give the diamines (4) as a mixture of three (racemic) isomers (1.4 g, 6.6 mmol, 55%); bp 84-85 °C/0.3 mbar; i.r. (neat) 3402, 2942 cm⁻¹; m/e (EI⁺) 197 (5%), 180 (10%), 84 (100%); δ (CDCl₃, D₂O, 300 MHz), 3.36 (s) and 3.31 (s) and 3.28 (s) together are (3H); 2.38 (s) and 2.37 (s) together are (3H); 3.7 (1H,m); 2.8-0.9 (17H,m). An analytically pure sample was obtained by treating (4) (212 mg, 1.0 mmol) with p-toluenesulphonic acid (190 mg, 1.0 mmol) in propan-2-ol (1 ml) to give a white solid 55 which was recrystallized from propan-2-ol/diethyl ether to give the mono-p-toluenesulphonate salt (200 mg, 0.50 mmol, 50%), mp 120-136 °C.

Anal. C₁₂H₂₄N₂O•C₇H₈SO₃ requires C, 59.35; H, 8.39; N, 7.29; S, 8.34.

Found C, 58.95; H, 8.24; N, 6.99; S, 8.42%.

EXAMPLE 5

(\pm)-(1 α ,2 β ,4 α)-N-[4-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl) cyclohexyl]-N-methyl-4-benzofuranacetamide (5);
 5 (\pm)-(1 α ,2 β ,5 β)-N-[5-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl) cyclohexyl]-N-methyl-4-benzofuranacetamide (6);
 (\pm)-(1 α ,2 β ,5 α)-N-[5-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl) cyclohexyl]-N-methyl-4-benzofuranacetamide (7).

4-Benzofuranacetic acid (0.757 g, 4.3 mmol) was dissolved in thionyl chloride (3 ml) and heated under reflux for 70 minutes. The resulting solution was concentrated in vacuo to furnish an oil which was dissolved in dichloromethane (10 ml), cooled to 0 °C, and treated with a solution of the diamines (4) (0.80 g, 3.8 mmol) in dichloromethane (5 ml). The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes and chromatographed on silica gel using 10:1 dichloromethane/methanol to give (\pm)-(1 α ,2 β ,5 β)-N-[5-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl-N-methyl-4-benzofuranacetamide (6) (150 mg, 0.41 mmol, 11%); i.r. (neat) 1642 cm⁻¹; m/e (Cl⁺) 371 (3%); 275 (100%); δ (CDCl₃, 300 MHz) 7.6-6.9 (5H,m); 4.78 (1H,m,C₁-H); 3.95 (2H,m,CH₂), 3.56 (m) and 3.46 (m) together are 1H, C₅-H; 3.33 (s) and 3.13 (s) together are (3H); 2.83 (s) and 2.82 (s) together are (3H), 2.80-1.20 (15H,m). (\pm)-(1 α ,2 β ,4 α)-N-[4-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]-N-methyl-4-benzofuranacetamide (5) (100 mg, 0.27 mmol, 7%); i.r. (neat) 1635 cm⁻¹; m/e (Cl⁺) 371 (100%); δ (CDCl₃, 300 MHz) 7.55-6.90 (5H,m); 4.60 (1H,dt,J = 12.5 Hz,C₁-H); 3.95 (2H,m,CH₂); 3.7-3.4 (1H,m,C₄-H); 3.29 (s) and 3.24 (s) together are (3H); 3.09 (1H,dt,J = 12.5Hz,C₂-H); 2.83 (s) and 2.82 (s) together are (3H); 2.65-1.25 (14H,m). (\pm)-(1 α ,2 β ,5 α)-N-[5-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]-N-methyl-4-benzofuranacetamide (7) (92 mg, 0.25 mmol, 7%); i.r. (neat) 1640 cm⁻¹; m/e (Cl⁺) 371 (100%), 339 (38%); δ (CDCl₃, 300 MHz) 7.65-6.85 (5H,m); 4.65 (1H,m,C₁-H); 3.95 (2H,m,CH₂); 3.33 (3H,s); 3.70-3.20 (2H,m,C₅-H and C₂-H); 2.83 (s) and 2.80 (s) together are (3H); 2.80-0.80 (14H,m).

An analytically pure sample was obtained by treating (6) (100 mg) in diethyl ether (10 ml) with hydrogen chloride. The resulting solution was filtered to give the monohydrochloride salt (100 mg); mp 102-106 °C.

Anal. C₂₂H₃₀N₂O₃•HCl•0.77 H₂O requires C, 62.79; H, 7.79; N, 6.66; Cl, 8.42.
 Found C, 62.79; H, 7.69; N, 6.64; Cl, 8.20%.

EXAMPLE 6

(\pm)-(1 α ,2 β ,4 α)-N-[4-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl) cyclohexyl]-N-methyl-9H-fluorene-9-carboxamide (8) and (\pm)-(1 α ,2 β ,5 β)-N-[5-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl) cyclohexyl]-N-methyl-9H-fluorene-9-carboxamide (9).

9-Fluorenyl carboxylic acid (210 mg, 1.0 mmol) and pentafluorophenol (184 mg, 1.0 mmol) were dissolved in ethyl acetate (5 ml) and stirred at 0 °C. After five minutes dicyclohexylcarbodiimide (Aldrich Chemical Company) (168 mg, 1.0 mmol) was added and after a further one hour the mixture was treated with the diamines (4) (182 mg, 0.87 mmol) (described above) and allowed to warm to room temperature for one hour. The mixture was filtered and chromatographed on silica gel using 20:1 dichloromethane-methanol to give (8) (33.4 mg, 0.083 mmol, 10%); i.r. (neat) 1632 cm⁻¹; δ (CDCl₃, NaOD) 7.80-7.20 (8H,m); 4.57 (1H,dt,J = 13.5 Hz,C₁-H); 3.25 (3H,s); 3.60-1.20 (19H,m); m/e (El⁺) 404 (0.5%), 389 (2%), 373 (3%), 110 (100%). (9) (34 mg, 0.084 mmol, 10%); i.r. (neat) 1633 cm⁻¹; δ (CDCl₃, NaOD) 7.80-7.20 (8H,m); 4.75 (1H,m,C₁-H); 3.32 (3H,s); 3.60-1.20 (19H,m).

45

EXAMPLE 7

(\pm)-(1 α ,2 β ,4 β)-N-[4-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]-N-methyl-4-benzofuranacetamide (10)

(10) was prepared from the epoxides (1) by an analogous procedure to that described above for (5), (6),
 50 and (7) except that pyrrolidine was used instead of N-benzylmethylamine and vice versa. The epoxides (1) (2.0 g, 16 mmol) and pyrrolidine (2.0 g, 28 mmol) were heated to 65 °C for 19 hours then concentrated in vacuo to give an oil (3.0 g) which was dissolved in dichloromethane (30 ml) and treated with triethylamine (2.5 ml, 18 mmol) and methanesulphonyl chloride (1.28 ml, 16.5 mmol) at 0 °C for 1.5 hours. The mixture was added to dichloromethane (70 ml) and washed with water (3 x 70 ml), dried (MgSO₄), and evaporated in vacuo to give an oil (3.2 g). This oil was dissolved in N-benzylmethylamine (7 ml), heated to 85-90 °C for 1.5 hours, poured into aqueous potassium carbonate, and extracted with dichloromethane (50 ml). Bulb to bulb distillation (oven temperature) 170-225 °C/0.05 mbar, gave a mixture of the diamines (3) (1.1 g, 3.6 mmol, 22%).

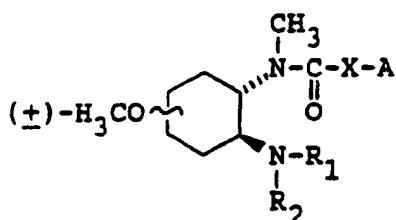
This mixture of diamines (3) (1.1 g, 3.6 mmol) was dissolved in ethanol (30 ml) and treated with 20% palladium hydroxide on carbon (0.21 g) and hydrogen at 53 psi and 40°C for five hours to give, as described above, a mixture of the diamines (4) (0.60 g, 2.8 mmol, 78%). This mixture of diamines (0.60 g, 2.8 mmol) was treated with 4-benzofuranacetyl chloride [generated from 4-benzofuranacetic acid (0.6 g, 3.5 mmol) as described above] to give (6) (130 mg, 0.35 mmol, 10%); (5) (25 mg, 0.068 mmol, 2%); and (10) (25 mg, 0.068 mmol, 2%), i.r. (neat) 1635 cm^{-1} ; m/e (Cl⁺) 371 (67%), 275 (65%), 159 (100%); δ (CDCl_3 , NaOD) 7.65-6.85 (5H,m); 4.55 (1H,br,C₁-H); 3.95 (2H,m,CH₂); 3.34 (s) and 3.31 (s) together are (3H); 2.79 (s) and 2.77 (s) together are (3H); 3.60-0.80 (16H,m).

10

Claims

1. A compound of formula

15



I

20

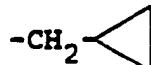
wherein the two nitrogen atoms attached to the cyclohexane moiety are trans to one another;

25 X is CH_2 or direct bond,

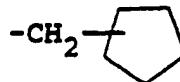
R₁ is methyl,

R₂ is selected from the group consisting of: hydrogen, alkyl of from one to six carbon atoms,

30



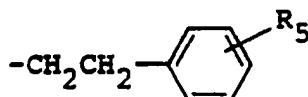
35



40 - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CR}_3\text{R}_4$,

- $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{R}_3$,

45 -2- or 3-thienyl, or



45

wherein R₃ and R₄ are each independently hydrogen or methyl,

R₅ is selected from the group consisting of:

50 hydrogen,

fluorine,

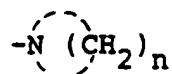
chlorine,

bromine,

lower alkyl, and

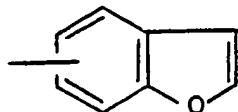
55 lower alkoxy;

or R₁ and R₂ may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a ring

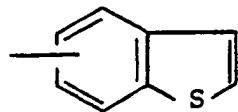


5 wherein n is an integer of from 3 to 8; A is selected from the group consisting of:

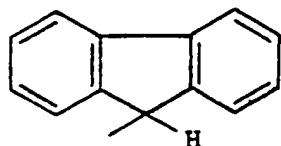
10



15



20



25

phenyl,

phenyl substituted with from one to four halogen atoms,

phenyl substituted with one or two alkyl groups of from one to four carbon atoms,

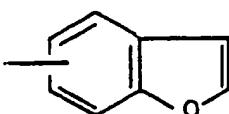
phenyl substituted with one or two alkoxy groups of from one to four carbon atoms, or

30 phenyl substituted with one or two alkyl groups of from one to four carbon atoms and one or two halogen atoms; or

a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

2. A compound according to Claim 1 wherein X is CH_2 and A is

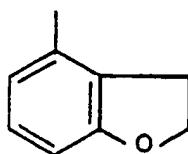
35



40

3. A compound according to Claim 2 wherein A is

45



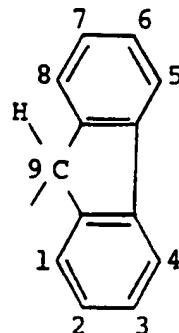
50

4. A compound according to Claim 1 wherein X is a direct bond and A is

55

5

10



5. A compound according to Claim 2 selected from the group consisting of

15 (\pm) -(1 α ,2 β ,4 β)-N-[4-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl) cyclohexyl]-N-methyl-4-benzofuranacetamide,
 (\pm) -(1 α ,2 β ,4 α)-N-[4-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl) cyclohexyl]-N-methyl-4-benzofuranacetamide,
 (\pm) -(1 α ,2 β ,5 β)-N-[5-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl) cyclohexyl]-N-methyl-4-benzofuranacetamide, and
 (\pm) -(1 α ,2 β ,5 α)-N-[5-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl) cyclohexyl]-N-methyl-4-benzofuranacetamide.

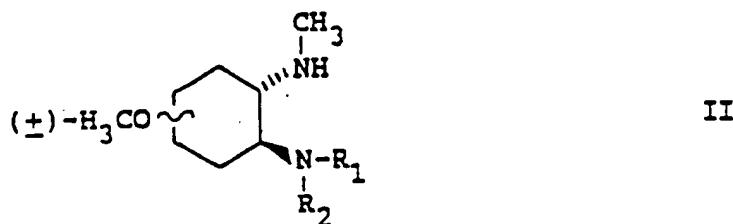
6. A compound according to Claim 4 selected from the group consisting of

20 (\pm) -(1 α ,2 β ,4 α)-N-[4-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl) cyclohexyl]-N-methyl-9H-fluorene-9-carboxamide and
 (\pm) -(1 α ,2 β ,5 β)-N-[5-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl) cyclohexyl]-N-methyl-9H-fluorene-9-carboxamide.

7. A method of preparing a compound of Claims 1 to 6, wherein A is as defined in Claim 1 which comprises reacting an amine compound of formula

25

30



35

wherein R₁ and R₂ are as defined in Claim 1 with A-X-CH₂COB wherein B is -Cl, -OH, -OC₆F₅ or

40



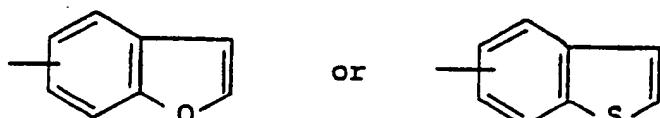
45

and X is CH₂ or a direct bond

and, if desired, converting the product to a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

8. A method of preparing a compound of Claims 1, 2, 3 or 5 wherein A is

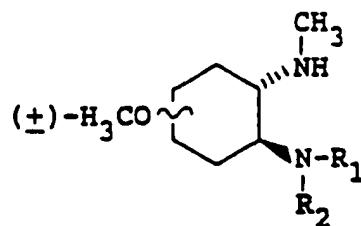
50



55

which comprises reacting an amine compound of formula

5



II

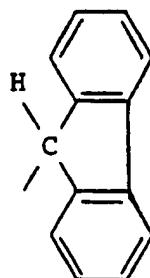
10 wherein R₁ and R₂ are as defined in Claim 1 with A-X-CH₂COB wherein B is -Cl, -OH, -OC₆F₅ or

15



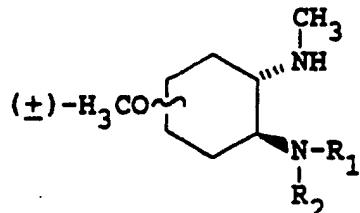
25

30



35 which comprises reacting an amine compound of formula

40

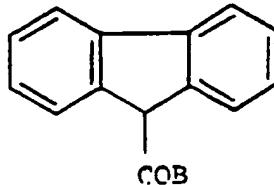


II

45

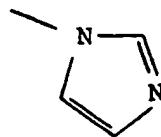
wherein R₁ and R₂ are as defined in Claim 1 with

50



55

wherein B is -OH, -Cl, or



5

or OC_6F_5 and, if desired, converting the product to a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound as claimed in Claims 1 to 6 together with a pharmaceutically acceptable carrier.

11. Use of a compound of Claims 1 to 6 for the preparation of a pharmaceutical composition for treating stroke or pain in a mammal.

15

20

25

30

35

40

45

50

55